

대기오염에 의한 폐장조직 손상 —연구방향의 설정을 위한 논의—

김 건 열 · 백 도 명*

서울대 의대 내과학 교수
서울대 보건대학원 산업의학 조교수*

Human Lung Insults due Air Pollutant

—A Review for Priority Setting in the Research—

Keun-Youl Kim, PhD Do-Myung Paek, SD

Medical Collge/School of Public Health, SNU

Abstract

Much progress has been made in understanding the subcellular events of the human lung injuries after acute exposure to environmental air pollutants. Most of those events represent oxidative damages mediated by reactive oxygen species such as superoxide, hydrogen peroxide, and the hydroxyl free radical. Recently, nitric oxide (NO) was found to be endogenously produced by endothelial cells and cells of the reticulo-endothelial system as endothelial-derived relaxation factor (EDRF) which is a vasoactive and neurotransmitter substance. Together with superoxide, NO can form another strong oxidant, peroxonitrite. The relative importance of exogenous sources of NO/NO₂ and endogenous production of NO by the EDRF producing enzymes in the oxidative stresses to the human lung has to be elucidated.

The exact events leading to chronic irreversible damage are still yet to be known. From chronic exposure to oxidant gases, progressive epithelial and interstitial damages develop.

Type I epithelial cells become thicker and cover a smaller average alveolar surface area while the type II cells proliferate instead. Under acute damages, the extent of loss of the alveolar epithelial cell lining, especially type II cells appears to be a good predictor of the ensuing irreversible damage to alveolar compartment. Interstitial matrix undergo remodeling during chronic exposure with increased collagen fibers and interstitial fibroblasts. However, many of these changes can be reversed after cessation of exposure.

Among chronic lung injuries, genetic damages and repair responses received particular attention in view of the known increased lung cancer risks from exposure to several air pollutants. Heavy metals from foundry emission, automobile traffics, and total suspended particulates, especially polycyclic aromatic hydrocarbons have been positively linked with the development of lung cancer. Asbestos in another air pollutant with known risk of lung cancer and mesothelioma, but asbestos fibers are nonmutagenic in most bioassays. Studies using the electron spin resonance spin trapping method show that the presence of iron in asbestos accelerates the production of the hydroxyl radical in vitro. Interactions of these reactive oxygen species with particular cellular components and disruption of cell defense mechanisms still await further studies to elucidate the carcinogenic potential of asbestos fibers of different size and chemical composition.

The distribution of inhaled pollutants and the magnitude of their eventual effects on the respiratory tract are determined by pollutant-independent physical factors such as anatomy of the respiratory tract and level and pattern of breathing, as well as by pollutant-specific physico-chemical factors such as the reactivity, solubility, and diffusivity of the foreign gas in mucus, blood and tissue. Many of these individual factors determining dose can be quantified in vitro. However, mathematical models based on these factors should be validated for its integrity by using data from intact human lungs.

심각한 대기오염으로 인해 사망에까지 이르는 건강상의 장애는 일찌기 서구의 집단 환자의 발생을 초래한 여러 대기오염사건 이래 연구되고 보고되어 그 심각성이 잘 알려져 있다. 대부분의 환경문제를 일으키는 대기오염 물질들은 산업화 이전에도 자연현상을 통해 지구 곳곳에 있어 왔으나 실제 문제가 되기 시작한 것은 산업화와 그에 따르는 인구 집중이 가속화 되기 시작한 이후

의 일들이다. 지금껏 특히 도시의 대기 오염 물질들인 오존, 질소 산화물, 아황산 가스, 연, 부유분진, 산성비, 석면을 포함한 섬유상 물질 등이 주로 연구되어 왔는데, 이러한 여러 대기오염 물질들이 인체에 미치는 영향을 이해하는데 있어 그 정확한 기전은 아직도 밝혀야 할 부분이 여럿 남아 있다. 특히 건강장애의 직접 원인이 되는 반응 물질의 생성, 분포, 반응도 등과 이러한 반응 물질로

인해 유발되는 조직 및 세포의 만성 비가역적 변화의 병리학적 기전, 그외 대기 중의 발암 물질의 구성과 직접적인 발암작용의 기전에 대한 이해, 그리고 이러한 대기오염의 신체에 대한 영향을 예측할 수 있는 양-반응 관계의 설정 등은 현재에도 계속 논의되고 있는 분야이다.

한국, 특히 서울을 비롯한 대도시의 대기 오염은 그 오염 수준 자체에 대해 지속적인 환경 측정 제도의 도입 등을 통해 이미 심각한 수준에 이르른 것이 밝혀져 있으나 오염으로 인한 인체 피해에 대해서는 아직 그 양상, 기전, 그리고 정확한 피해 정도의 예측 등이 이루어지지 못하고 있다. 이에 이러한 문제들에 대한 해답을 제시하거나 그 해답의 방향을 모색하기 위해서는 대기 오염으로 인한 인체피해, 특히 호흡기계의 영향에 대한 현 시점에까지 밝혀진 바와 앞으로 밝혀져야 할 바에 대한 명확한 이해가 요구되고 있다. 본 소고에서는 필자들의 연구 분야에 있어 대기오염으로 인한 인체의 폐장조직 손상에 대해 현재 밝혀져 있는 바들 중에 주요 사항들을 다음의 4개 주제로 나누어 살펴보고 앞으로의 건강보호의 밑거름이 될 수 있는 연구 방향 설정을 위한 논의를 하고자 한다.

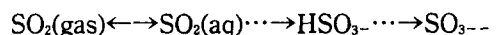
1. 폐장조직 손상의 직접 원인이 되는 반응 물질

Reactive Species Involved in the Lung Damage

대기오염으로 인한 동식물과 인간에 대한 영향은 전 세계적인 현상으로 나타나고 있는데, 근래에 와서 오존층의 파괴와 인간의

활동으로부터 오는 탄수화물의 연소물이 축적되어 오는 지구의 온난화 현상(Greenhouse Effect)이 알려지면서 더욱 그 심각성이 더해지고 있다. 이러한 변화의 기저에는 배기물로부터 촉발되는 산화현상(oxidative process)이 공통으로 나타나고 있다. 호기 생물의 경우 산소 내지는 산화물에 의해 입는 피해는 실제로 일찍부터 예견되어 19세기에는 산성비 현상이 석탄의 연소에서 발생하는 아황산가스와 과산화수소에 의해 산화되면서 발생하는 것이 알려지게 되었다(Holle 1892). 비슷한 시기에 식물에 있어서의 엽록체의 탈색이 산화효소에 의해 촉매되어 나타나는 것이 또한 알려졌으나(Woods 1899), 산화작용에 대한 관심이 그 후 기울다가 다시 근래에 들어와 산소의 독성작용이 대기오염으로 인한 병리 독성 현상에 중요하게 기여하고 있다는 보고가 증대하면서 새로운 시각으로 다시 바라보게 되었다. 실제 생체에 영향을 미치는 대기오염 물질들로 인한 반응들의 대부분은 superoxide, hydrogen peroxide, hydroxyl free radical 등의 반응성이 강한 산소물에 의한 것들로 밝혀지고 있다.

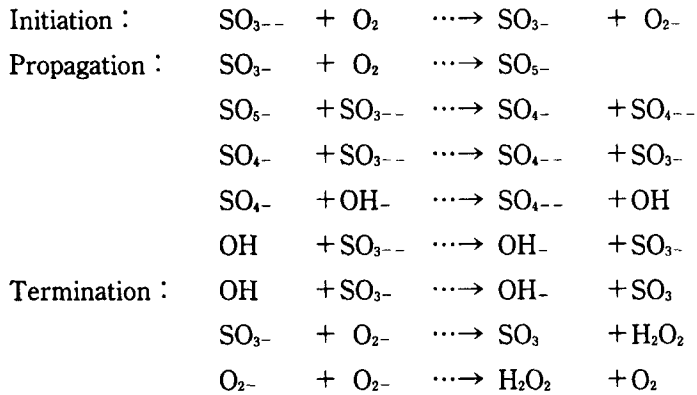
생체에의 피해를 산화 작용을 통해 일으키는 것의 하나로 산성비와 연관되어 SO₂의 직접 반응 물질들과 그 기전이 연구되었다. SO₂는 주로 석탄을 비롯한 유기물질이 연소할 때 발생하는데, 물에 아주 빨리 녹으며 sulphite(HSO₃-)를 형성한다.



SO₂와 HSO₃-는 aldehyde, ketone, alkenes, disulphide, pyrimidine, superoxide 등과 반응하며, lipid peroxidation, 세포내 ATP

고갈 등을 일으킨다. 인체의 폐조직에는 sulphite oxidase가 없는데 이러한 경우 효소 반응을 통해 대사되지 못하고 산소와의 반응으로 아래에 나오는 바와 같이 여러 oxy-

gen radical을 형성하며 이를 통해 lipid peroxidation과 다른 2차 반응들을 일으키는 것이 알려져 있다(Peiser and Yang 1978).



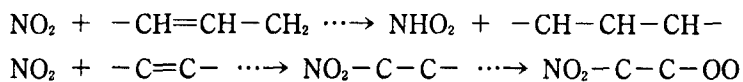
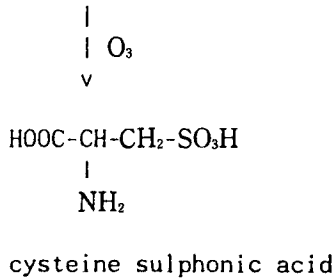
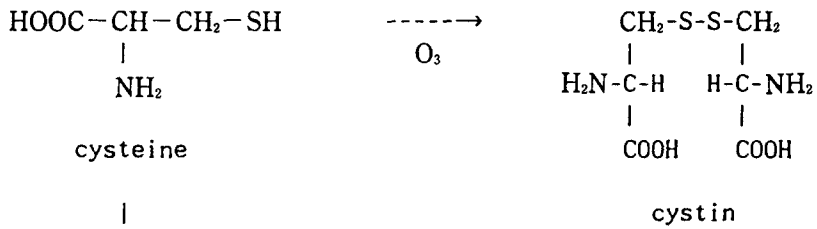
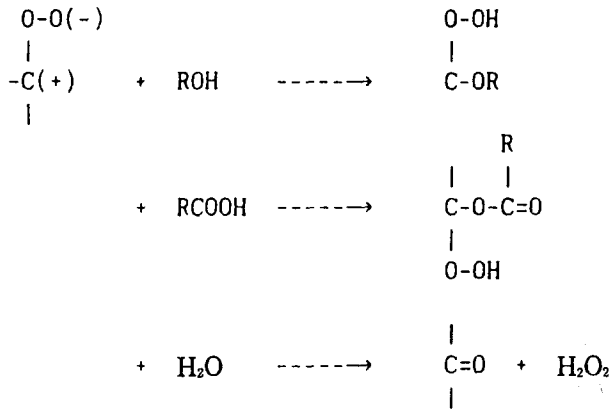
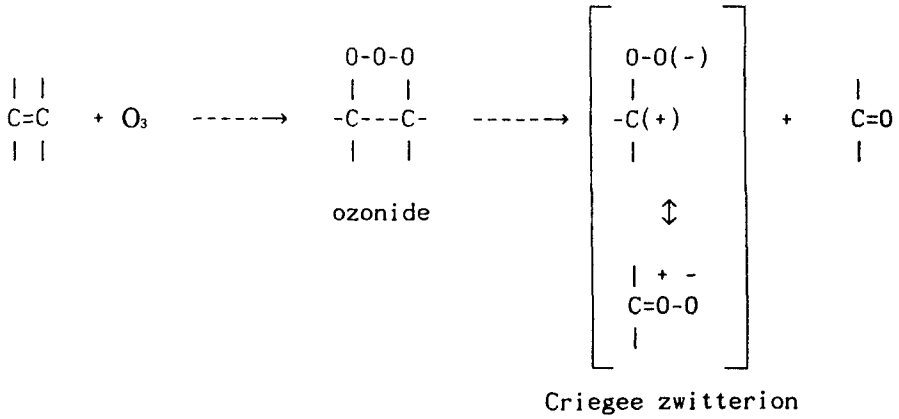
대기오염 물질로서의 오존은 산소와 질소 산화물로부터 대기내의 유기화합물에 촉매되어 여러 반응을 거쳐 생성되는 것이 밝혀져 있다(Kerr et al. 1976). 오존은 매우 반응성이 높은 물질로서 생체내의 물질과의 특징적인 반응의 하나로 alkene 과의 반응을 들 수 있다. 이 반응으로 오존 첨가물인 ozonide가 형성되며, 이것이 다시 분해되어 ketone 과 소위 Criegee zwitterion이 형성된다. 이는 다시 분자내 재배열을 거쳐 carboxylic acid, alcohol, 물등과 반응을 하여 과산화물(peroxidic products)을 형성하게 된다.

오존의 다른 반응대상으로는 Thiol기를 산화시켜 sulphonic acid나 disulphide를 형성한다. 생체내의 cysteine, glutathione, 그외 다른 단백질의 SH-기가 오존에 의해 아래의 반응식에 나와 있는 바와 같이 산화되는데, mitochondria와 microsome의 Acyl-CoA-

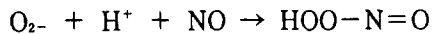
thioesterase, -thiokinase, acyltransferase의 효소작용이 저해되어 결국 지질 합성을 억제하는 일을 하게 된다(Peters and Mudd 1982). 그외에도 methionine이 산화되어 α 1-progeinase의 활동이 저해되며(Mohsenin and Gee 1989), tryptophan이 N-formyl kynurenine으로 전환되어 lysozyme의 활성이 저하되는 것이 보고되고 있다(Dooley and Mudd 1982).

질소 산화물은 그 자체가 free radical로서 생체내의 비포화지방산에서 볼 수 있는 alkenic bond와 특징적으로 반응을 한다.

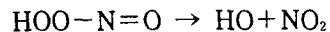
위의 반응의 결과로 생기는 nitrous acid (HNO_2)는 생체내의 amine과 결합하여 돌연변이 물질로 알려진 nitrosamine을 생성할 수 있다. 최근에 nitric oxide(NO)가 체내의 reticulendothelial system에 의해 합성되는 물질인 endothelial derived relaxation factor (EDRF)인 것으로 밝혀졌다(Ignarro et al.



1987). EDRF는 동맥과 정맥의 상피세포에서 분비되어 혈관 확장을 일으키는 작용을 하는데, inflammatory mediators, cytokines, neurotransmitters에 의해 그리고 조직에 혈류 차단으로 산소 공급이 안되다가 다시 재공급되는 경우처럼 세포내의 calcium 농도를 증가시키는 상황에 있어 분비가 자극되는 것이 알려져 있다. 담배연기에는 개피당 1.4 mg의 질소 산화물이 들어 있을 수 있는데, 처음 갓 연소되었을 때는 이의 거의 모두가 NO이다. NO는 또 다른 free radical인 superoxide(O₂⁻)와 반응하여 매우 강한 산화물인 peroxonitrite를 형성한다.



그러므로 조직내에 superoxide의 양이 많아지면 EDRF의 양이 줄어들어 혈관 확장 현상이 저하되는 것이 예측되는데, 이는 동물실험에서 확인되고 있다(Nakazono et al. 1991). 이와 같이 superoxide와의 반응으로 생긴 peroxonitrite는 그 자체가 반응성이 높은 산화물로서 분해되었을 때 hydroxyl radical을 형성하게 된다.



위와 같은 반응들은 여태까지 오존, 질소 산화물, 휘발성 유기물질 등의 대기오염 물질간의 일어나 신체에 영향을 미치는 직접 반응 물질들로 알려진 superoxide, hydrogen peroxide, hydroxyl free radical 등을 형성하는 것들과 같은 양상을 보여 주고 있다. 이와 같이 체내에서도 EDRF의 2차 반응으로 체외에서의 반응들이 일어날 수 있다면, 담배연기나 그외의 대기오염물질들과 함께 체외로부터 들어오는 질소 산화물과 생체 안에서 자생적으로 생성되는 NO의 상대적 역

할과 중요성, 그리고 자생적으로 생성되는 NO의 처리과정 등이 앞으로의 연구방향에 주요과제로 제시되고 있다.

2. 만성 비가역적 손상의 병리기전

Pathogenesis of Chronic Irreversible Damage

대기오염으로 인한 발생되는 만성질환의 증거들은 주로 역학조사에서 얻어지고 있다. 실제 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 환기장애 질환, 폐기종 등의 만성 폐질환의 증가와 기관지 천식 발작의 증가가 대기오염의 수준과 연관되어 보고되고 있고, 그외에도 폐결핵, 폐염, 심장질환, 신장질환 등이 직접, 간접적으로 대기오염과 관계 있는 질환으로 지목되고 있다. 실제 대기오염과 만성질환의 관련에 있어서의 역학조사 결과는 여러 이유에서 그 연관 관계의 해석이 어려운 경우가 발생하고 있다. 첫째, 대기오염물질은 실제에 있어 다양한 혼합물이기에 그 정확한 원인물질의 규명과 서로 다른 물질간의 혼합작용의 규명 등이 어렵게 된다. 둘째, 실제 오염물질에 폭로되는 집단의 범위가 광범위하여 개인별로 폭로되는 양이 제일 높은 경우와 낮은 경우를 비교하는 연구라 하더라도 그 차이가 별로 나지 않는 것이 대부분의 경우이다. 셋째, 이러한 역학조사에 있어 그 결과의 해석을 어렵게 하는 변수들로서, 흡연 혹은 유전적, 사회환경적 요인 등의 영향이 상대적으로 크게 나타나고 있어 대기오염 자체의 영향에 대한 연구가 어려운 경우가 많다. 마지막으로 만성폭로로 인한 만성질환을 연구할 수 있는 적절한 동물실험 model이 대부분의 대기오염 물질과 관계되

는 질병에 있어 결여되고 있다.

실제 대기오염으로부터 만성질환의 발생을 예방하기 위해서는 질병의 정확한 오염원을 파악하고 그의 폭로로부터 오는 병리학적 소견이 비가역적이 되어 만성 질병으로 넘어 가는 기전을 밝혀야 한다. 특히 앞서 언급한 대기오염으로 인한 만성질환의 존재, 정도, 범위 등을 이해하고 예측하는데 어려운 제한점들의 대부분이 그 기전을 밝힘으로써 해소될 수 있다.

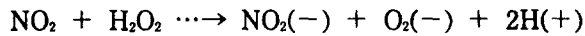
대기오염물질 중에 산화물이 그 만성 폭로에 대한 영향에 있어 비교적 많이 연구되었다. 오존에의 폭로 후에 급성으로는 기관지에 가까운 폐포에 있어 대식세포가 결집을 하며, 폐포벽의 I 형 폐포 상피세포와 섬모세포가 피해를 받아 그 후 II 형 폐포 상피세포와 Clara 세포가 번식하여 결과적으로 주위의 세포구성이 바뀌게 된다(HEI 1990). 이러한 세포군의 변화는 국소에서 생성되어 나오는 폐세포의 성장자극물질 때문인 것으로 보고되고 있다(Tanswell 1980). 만성 폭로가 계속되면 폐포와 소호흡기관의 상피층이 두꺼워지고 폐간질의 용적과 두께도 증가하는 것으로 나타난다. 이러한 폐간질 용적의 증가는 기저층이 두터워진과 함께 fibroblast 와 collagen 의 침착으로 이루어지는 것으로 관찰되는데(HEI 1990), 이러한 변화가 대기오염과 폐의 섬유화와 같은 만성 폐질환의 원인인 것으로 추측도 하나, 만성 폭로가 중단된 후에 이러한 변화의 대부분은 사라지는 것이 관찰되어 실제 비가역적인 변화로 남게 되는 기전에 대한 연구가 요망되고 있다.

오존으로 인한 영향 중에 생체의 실험에

서 $\alpha 1$ -protease inhibitor 의 활동이 자하되는 것이 관찰되었고(Johnson 1987), 이것이 오존으로 인한 폐기종의 발생에 기여하는 것으로 설명하고 있었다. 초기의 동물 실험에서 폐기종의 소견이 오존의 폭로 후에 보고되는데, 이러한 실험에 사용된 오존은 대기를 전리 방사선에 조사함으로써 발생시켜 사용하였다. 이와 같이 하여 오존이 발생하는 경우 질소 산화물도 함께 발생하게 되는데, 공기를 사용하지 않고 순수 산소를 사용하여 오존을 발생시켜 동물에 폭로시킨 결과에서는 폐기종의 소견이 없는 것으로 보고되어(Johnson 1987), 실제 생체내에서 오존으로부터의 $\alpha 1$ -protease inhibitor 에 대한 영향을 연구할 필요성을 제시하고 있다.

질소 산화물의 경우 인체에 대한 영향을 미치는 기전으로 그 산화작용에 의해 폐에 직접적으로 장애를 주는 것 외에 간접적으로 폐의 방어기전에 영향을 주어 감염에 쉽게 걸리게 되는 실험 상의 보고들이 있다. 5 ppm 의 NO_2 에 4 시간 폭로하였을 때, 폐에 주입된 *Staphylococcus aureus* 라는 박테리아의 살균력이 저하가 되고, 같은 효과가 2.5 ppm의 NO_2 에 부신피질 제제를 함께 쓰면서 폭로하였을 때도 관찰되었다(Jakab 1988). 이러한 호흡기 질환에 대한 면역이 저하되는 현상은 여러 종의 동물 실험에서 확인되는데, 이러한 실험결과를 인체에의 영향에 비추어 해석을 하고자 할 때 어려운 점들이 발생하는 것이 지적되고 있다(Kulle and Clements 1987). 대부분의 실험의 경우 2~3 ppm 혹은 그 이상의 농도의 질소산화물에 동물이 폭로되었는데, 실제 사람의 경우 0.3 ppm 이상의 농도에 폭로되는 경우가 드물

다. 동물실험의 경우 그 폭로의 영향을 측정하는데 감염으로 인한 사망률을 사용하였으나 인간의 경우 급성 호흡기 감염으로 사망하는 경우는 드문 편이다. 또한 대부분의 동물 실험에 있어 박테리아가 그 감염원인데 비해 인간의 경우는 바이러스가 그 감염원의 대부분을 차지하고 있는 점 등이 달라 위와 같은 기전이 질소 산화물로 인한 만성 호흡기 질환을 설명하는데 제한점이 되고 있다.



대기오염과 만성질환과의 연관관계에 있어서 아직도 위와 같은 연구들이 바탕이 되어 비가역적 변화가 오게 되는 기전에 대한 설명이 요구되고 있다. 실제 대기오염에 폭로되는 인간의 경우 단속적으로 폭로되며 이와 같은 대기오염 수준의 증감과 시간에 따른 변화는 이에 대한 적응 내지는 피해복구를 가져올 수 있는데, 이와 연관되어 만성적인 폭로로부터 오는 인체에의 영향을 연구하는 경우 특히 인체의 방어기전과 연관되어 그 비가역적 병리 현상이 발현되는 기전을 규명해야 함을 제시하여 주고 있다.

3. 대기오염 물질로 인한 발암기전

Carcinogenicity of Environmental Agents

대기오염 물질중 여럿이 동물실험과 역학 조사를 통해 암을 일으킬 수 있는 것으로 보고되고 있다. 제철소, 특히 ore boiling 방식을 취하는데서 오는 중금속에의 폭로와

한편으로 NO_2 와 H_2O_2 가 함께 있을 때, α 1-protease inhibitor의 활동이 저하되는 것이 보고 되는데, 아래와 같은 반응을 거쳐 superoxide가 생성이 되어 이루어지는 것으로 추측이 되고 있다(Dooley and Pryor 1982). 아래에 나온 NO_2 와 H_2O_2 는 담배연기 속에 포함되어 있는 것들로 담배로 인한 폐기종의 발생과 관련하여 그 기전으로 제시되고 있다.

주위의 주민들의 사인조사에 있어 폐암의 발생이 제철소에 가깝게 위치할수록 높게 보고되고 있다(Lloyd et al. 1985). 실제 제철소 주위의 토양을 채취하여 철, 망간, 동, 크롬, 니켈, 연 등의 양을 측정하고 폐암 발생률과의 관계를 조사하였을 때, 그 상관관계가 높게 나타남이 보고되고 있다.

한편 여러 지역간 그리고 한 지역에 있어서도 원주민과 다른 지역으로부터 이주한 이주민간의 비교연구에 있어 대기내의 benzo(a)pyrene의 농도와 폐암으로 인한 사망률이 또한 밀접히 연관되는 것이 보고되고 있어, 대기내의 benzo(a) pyrene의 농도가 $1 \mu\text{g}/1000\text{m}^3$ 이 증가하면 폐암으로 인한 사망률이 5% 증가하는 것으로 보고되고 있다(Kotin 1956, Carnow and Meier 1973).

그 외에도 탄수화물의 연소로부터 나오는 다핵 방향족 탄수화물(polycyclic aromatic hydrocarbons), 특히 diesel 연료를 쓰는 차량으로부터 나오는 diesel exhaust와 대기내

의 부유분진 중 특히 석면, fiber glass 등의 섬유상 분진 등이 폐암과 관련되어 거론되고 있다. 대부분의 이러한 인체에의 암을 일으키는 것으로 생각되는 물질들은 돌연변이성 검사와 동물 발암실험에서 양성으로 나타나고 있고 실제로 이를 바탕으로 인체에 대한 발암 가능성을 예측하는데 사용하기도 한다(Kuroki and Matsushima 1987). 돌연변이 검사를 비롯한 생체의 실험은 또한 발암의 기전을 연구하는데 중요하게 쓰이는데, 유전자의 변화양상, 변화된 유전자의 회복과정, oncogene의 발현 등을 살펴보는 데서 그 발암기전과 조사되는 물질의 인체 독성 예측에 중요한 이해를 제공하여 주고 있다.

Diesel 엔진으로부터 나오는 매연은 대부분 $0.5\mu\text{m}$ 이하의 작은 분진으로 구성되어 쉽게 기관지와 폐포로 흡입이 되며, 그 무게의 15~80% 가량이 polycyclic aromatic hydrocarbon, nitoaromatics, 그리고 quinones 등의 유기용매에 추출되는 물질들로 구성되어 있다. 이러한 유기용매에 추출되는 물질들은 자매염색체 교환, 돌연변이의 측정 등을 통한 생체의 실험과 동물실험에서 발암성이 확인되고 있다(Mitchell 1988, Schlipkoter et al. 1987). 일반적으로 diesel 매연으로부터 얻은 다핵 탄수화물의 발암성은 free radical을 생성하는 현상과 상관관계가 높은 것으로 나타나고 있는데(Southorn and Powis 1988), 실제 diesel 매연으로부터 free radical이 생성되는 것이 특징적인 Electron Spin Resonance(ESR) signal을 통해 확인될 수 있다(Ross et al. 1982).

한편 석면은 역학조사와 동물 발암실험을 통해 폐암과 중피종암을 일으키는 것으로

확인되었으나 대부분의 생체의 실험에서 유전자의 영구적 변화를 확인할 수 있는 돌연변이 현상이 발견되지 않고 있다. 석면의 세포독성을 설명하는 단서로서 산소계 산화물의 생성을 들고 있는데, superoxide와 hydroxy radical의 생성이 촉진되는 것으로 보고되고 있다. 석면섬유를 H_2O_2 가 포함된 액에 배양하였을 때, hydroxy radical과 superoxide에서 볼 수 있는 spin-trapped ESR sign이 관찰됨이 보고된다(Weitzman and Graceffa 1984). 석면의 폐포 상피세포에 대한 세포독성을 석면 단독으로 있는 경우와 다핵 백혈구(polymorphonuclear leukocyte)가 함께 있는 경우를 비교하였을 때, 다핵 백혈구가 함께 있는 경우 세포독성이 훨씬 더 심함을 볼 수 있어 실제 상피세포에 대한 석면의 독성은 석면에 의해 활성화된 다핵 백혈구로부터 H_2O_2 가 분비됨으로써 이루어지는 것으로 보고된다(Kamp et al. 1989). 석면의 이러한 작용은 Fig. 1에 나타나는 바와 같이 대식세포 등의 백혈구에 의해 형성되는 H_2O_2 와 함께 석면에 포함되어 있는 철이 촉매작용을 하여 superoxide와 hydroxy radical의 생성이 석면에 의해 촉진되어 이루어지는 것으로 이해되고 있다.

석면의 발암성을 설명하는데에도 앞에서와 같은 산화물의 생성이 간여하는 것으로 보고되고 있다. 생체의 실험에서 석면 단독으로는 아니나 전리방사선과 같이 노출되는 경우 $\text{C}_3\text{H}_7\text{OT}1/2$ 세포배양에 있어 세포변성이 이루어지는데, 석면이 첨가됨으로써 세포변성이 크게 증가함을 볼 수 있다. 이러한 경우 superoxide dismutase 등의 산소반응기의 처리물질들이 첨가됨으로써 석면에 의

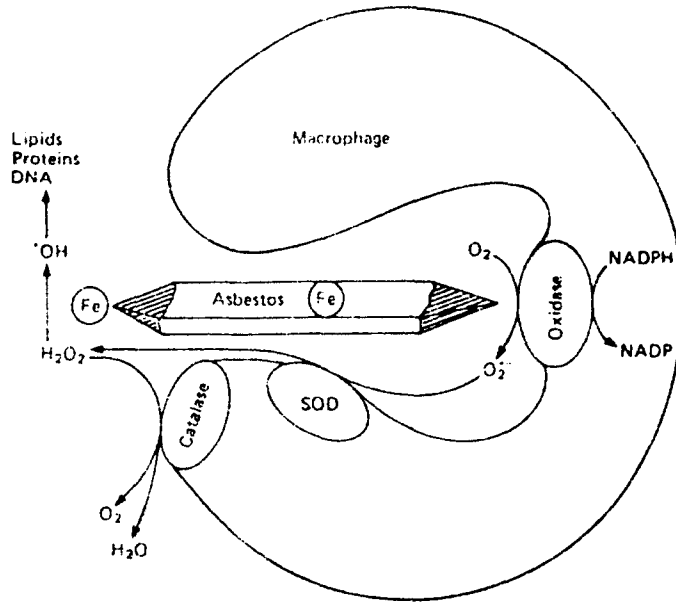


Fig. 1

한 세포 변성이 감소함을 또한 볼 수 있다 (Korkina et al. 1992).

위와 같이 산소계 반응물의 생성이 석면의 세포독성과 발암성에 중요한 역할을 하나, 아직 정확한 세포내의 반응기전에 대하여는 더 많은 연구가 필요한 상태이다. 특히 폐포의 여러 다른 종류의 세포에 있는 antioxidant의 분포 양상과 그 조절 기능이 석면의 폭로로 어떻게 달라지는지 등의 석면에 대한 높고 낮은 폭로에 따른 방어기전, 석면의 폭로로부터 생성되는 산화물이 반응하는 세포내의 독성의 발현에 직접 관계하는 물질의 종류와 그 반응기전, 그리고 이러한 석면의 독성이 발암 등의 현상과 연관되어 비가역적으로 진행하게 되는 기전 등은 실제 석면의 인체에 대한 발암성을 이해하는데 주요한 질문들이다. 석면은 그 성상, 특히 길이 등의 형태에 따라 세포독성이나 발암성이 크게 좌우되는 것으로 알려져 있

는데, 이러한 현상을 이해하고 그에 바탕하여 석면 혹은 그와 유사한 형태의 섬유상 물질들의 발암성을 예측하는데 위와 같은 질문들에의 해답이 크게 기여할 것이다. 이와 연관되어 석면의 돌연변이성을 측정할 수 있는 적절한 생체의 검사의 개발도 중요한 과제이다(Fasy 1991).

4. 대기오염으로 인한 인체 손상의 양반 응 관계 설정

Modelling of Dose-Response Relationship

인체에 영향을 미치는 대기오염 물질의 종류와 그 구성은 점차 빠른 추세로 증가하면서 또한 복잡해지고 있다. 경제적, 정치적 등의 현실적인 제한으로 이러한 오염물의 환경에의 배출을 쉽게 근절시킬 수 없는 상황에서, 인체에 대한 이러한 증가하는 오염물로부터의 영향을 정확히 측정하는 것이

실제 건강장해 방지에 가장 중요한 첫걸음으로 대두되고 있다. 그러나 대부분의 오염물질에 있어서 인체에의 영향을 생체의 실험결과와 동물실험결과에 바탕을 두어 추론하고, 또한 급성 폭로로부터 얻은 결과에 바탕을 두고 만성 폭로에의 영향을 추론하는 것이 넘어서야 할 큰 과제이다. 이에 추론하기 위한 기본적 틀로 Model 구성이 요구된다. 이와 같은 Model 구성에는 인체에 대한 영향을 조사하는데 있어 그 영향이 세포 생리학적 변화로 표시되거나, 혹은 생체조직의 병리적 변화내지는 한 개체의 총체적 질병의 유무로 확인이 되는 경우에는 그 영향의 크기나 빈도는 대기오염의 정도 혹은 독성학적 개념에 입각한 dose에 비례하는 것으로 이해된다. 이러한 이해는 실제 여러 실험결과와 자연상태하에서의 인체 반응에 대한 관찰을 거치고 그에 기초한 이론적인 가정하에 구성하는 Model의 예측을 다시 관찰결과를 바탕으로 검증하는 과정을 반복하여 거치면서 점차 조금씩 진화하는 과정에 이루어지고 있다. Model 구성의 이와 같은 발달과정은 실제로 과학의 발달과정이며 사물에 대한 인간의 기본적 인식 양태에 그 뿌리를 두고 있다.

대기 속의 오염물질이 인체의 호흡기를 통해 흡입되어 조직과 반응하거나 잔류하는 양을 결정하는 요인들로 인체와 연관된 것들로서는 호흡기의 구조, 흡기 호기의 양과 속도 등이 있고 오염물질 자체의 성질로서는 관계되는 물질의 공기중 농도 외에 반응도, 용해도, 점액, 혈액, 조직내로의 확산도 등이 영향을 미치고 있다. 이러한 요인들에 대한 이해에 바탕을 두고 dose의 양을

수식으로 표현하는 Model을 구성할 수 있으며, 이렇게 해서 구한 dose를 실제 실험적 관찰 결과에서 나온 인체에의 영향과 대비함으로써 일반적인 이해를 도모할 수 있게 된다.

인간을 비롯한 포유동물에 있어 호흡기도의 구조는 그 크기와 배치에 있어 상당한 변화를 보이고 있다. 이러한 다양성은 오염물질의 성질과 함께 주로 영향을 받게 되는 기도의 해부학적 위치들과 그 곳에서의 생리적 방어기전 등의 설명에 중요한 변수이다. 실제 대기오염 물질 중의 여러 산화물에 의한 피해를 기관지의 여러 다른 부위에서 조사하였을 때, 가장 심한 영향을 받는 곳으로 관찰되는 곳은 주로 소 기관지와 폐포의 접경(broncho-alveolar duct junction, BAD junction)이다. 이는 기본적으로 국소 조직에 영향을 줄 수 있는 오염물질의 양을 여러 다른 해부학적 위치에서 측정하고 기관지와 폐포를 둘러싸는 점막의 두께와 양을 고려함으로써 Fig. 2에서 표현되는 바와 같이 dose와 신체 다른 부위와의 영향과의 관계를 일반적으로 추론할 수 있게 한다.

대기오염으로부터의 영향을 예측하는데 있어 만성 저농도 폭로로부터 오는 영향을 이해하고 Model에 반영시키는 것이 앞서 언급된 것과 같이 중요하다. 대부분의 이러한 저농도 연구에 있어 여러 해부 병리적 조직검사는 조직의 무작위 추출 방법에 의해 이루어져 왔으나, 실제 검사 소견상에는 조직 소견이 균등히 나타나지 않고 곳곳에 모여 있는 형태로 나타나고 있어 조직의 무작위 추출검사 방식이 실제의 영향을 과대평가하거나 과소평가할 수 있는 가능성이

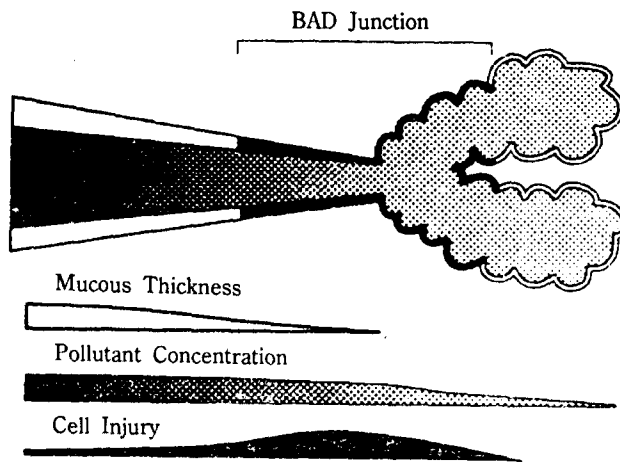


Fig. 2

높게 나타나고 있다. 폐포와 기관지의 다양한 해부학적 배치에 바탕을 두고 대기오염물질중 가스로부터의 dose를 계산하였을 때 동일한 해부학적 위치에 있는 폐포의 여러 다른 형태에 따라 10 배까지의 오염물질의 양이 달라지는 것이 microdosimetry 상에 예측되고 있다(Mercer and Crapo 1989).

이러한 dose에 영향을 미치는 또 다른 요소로서 인체의 호흡량과 그 호흡의 양상이 있는데 대기오염에의 급성 폭로 실험과 역학조사에 있어 운동시에 대기오염으로부터의 호흡기계의 영향이 증대함이 관찰되고 있다. 실제 방사선 동위원소를 사용한 오존(1803)가스에의 폭로에 있어 조직과 반응하여 폐에 체류하는 오존의 양이 평상시에 비해 운동시에 3~4 배 증가하는 것이 보고되고 있다(Crapo et al. 1992). 분진의 경우 폐에 침착하는 양을 측정하는 것이 갖는 실험적 방법의 제한성 때문에 그리고 운동시에는 처음 코를 통해 호흡을 하다 점차 입으로 호흡하는 상태로 바뀌는 것 등이 실험적으로 포용하기 어려운 상태이기 때문에 Mo-

del을 사용하여 예측한 결과로는 운동시 흡입되는 오염물질의 양이 절대적으로 증가함과 함께 그 침착률도 2 배 정도의 증가를 보이고 있다(Paek and Greaves 1989). 그외에도 여러 다른 양태의 운동이나 작업에 따라 그에 수반되는 호흡양상도 달라지는 것으로 나타나고 있는데(Paek and McCool 1992), 이에 바탕을 둔 여러 다른 해부학적 부위의 기도내의 dose도 달리 나타나는 것으로 예측되고 있다(Paek and Blanchard 1990).

이와 같은 호흡기도의 해부학적 구조, 호흡생리 등에 바탕을 둔 Model의 구성과 인체영향의 예측은 유아와 취학전 아동 등의 어린아이, 질병자 특히 호흡기의 구조적 이상이 있는 환자 등 실제 실험 관찰에 있어 접근이 어렵거나 윤리적, 의학적 이유 등으로 가능하지 않은 군이면서도 제일 영향을 클 것으로 추측되는 경우에 있어 그 영향의 정도와 범위를 가능한 정확히 예측하는데 절대적으로 필요한 도구이다. 또한 앞서 언급한 바와 같이 동물 실험에 바탕을 두고

인체의 건강에 대한 정책적 판단을 세우는 경우 유일하게 의지할 수 있는 과학적 수단이다.

현재에 있어 알려진 바의 dosimetry 에 바탕을 두고 구성된 Model 들은 실제 인체의 호흡기 구조에 대한 연구, 호흡생리 등의 연구결과에 비추어 검증되어야 한다. 현재 동물에 있어서의 폐포의 말단 단위까지 그 해부학적 구조와 크기 등을 밝히고 그에 기초한 microdosimetry model 과 실험관찰 결과의 상관성이 높음이 보고되고 있는데(Coleman et al. 1989), 한편으로 이러한 연구 결과의 인체에의 적용은 Model 에 포함되는 요소가 인체에서 어떻게 구성되고 있는지를 정확히 이해하고 실제 인체의 결과를 바탕으로 그 model로부터의 추론이 정확한지를 검증하여야 한다.

앞으로 현재의 model 의 검증노력과 함께 더욱 미세한 부분까지 Model 의 요소로 포함시키는 방향으로의 연구가 이루어져야 한다. 현재까지 인체의 전체적 영향의 이해로부터 인체 폐조직의 기초 단위인 폐포에의 영향을 예측하는 범위인 microdosimetry 까지 진전되어 오고 있는데, 한 세포내에서의 독성 대기오염물질의 확산과 세포내 구조내지는 분자와의 반응까지 Model 에 포함시키는 노력이 점차 시도되고 있다. 한 조직에 있어서의 세포의 구성이 다르고, 같은 세포에 있어서도 반복되는 만성 폭로에의 반응이 각기 다르게 나타나고 있는 것이 관찰되고 있는 바, 독성물질의 세포내의 분포, antioxidant 의 소모, 생성과 분포, 유전자를 비롯한 변화된 세포 성분의 정량화와 분포양상 등에 대한 연구 등은 이러한 노력의 전

망을 한편으로 밝게하여 주고 있다.

참고문헌

- 1) Carnow BW, Meier P. Air pollution and pulmonary cancer. Arch Environ Health 1973 ; 27 : 207-219
- 2) Crapo J, Miller FJ, Mossman B, Pryor WA, Kiley JP. Environmental lung diseases. Relationship between acute inflammatory responses to air pollutants and chronic lung disease. Am Rev Resp Dis 1992 ; 145 : 1506-1512
- 3) Coleman RE, Mercer RR, Jaszczak RJ, Greer KL, Crapo JD. Regional dosimetry of inhaled particles using SPECT. Crapo JD, Smolko ED, Miller FJ, Graham JA and Hayes AW(eds), 'Extrapolation of dosimetric relationships for inhaled particles and gases. pp 201-210 New York : Academic Press 1989
- 4) Dooley MM, Mudd JB. Reaction of ozone with lysozyme under different exposure conditions. Arch Biochem Biophys 1982 ; 218 : 459-471
- 5) Dooley M, Pryor W. Free radical pathology : Inactivation of human α 1-proteinase inhibitor by products from the reaction of NO_2 with H_2O_2 and the etiology of emphysema. Biochem Biophys Res Commun 1982 ; 106 : 981-987
- 6) Fasy TM. Asbestos fibers are mutagenic

- nic after all : new signs of orthodoxy for a paradoxical group of carcinogens. *Ann-N-Y-Acad-Sci* 1991 ; 643 : 271-9
- 7) HEI. Request for applications and 1990 research agenda. Health Effects Institute, 215 First Street, Cambridge, MA 02142 1990
 - 8) Holle G. Vergiftete Nadelholzer. *Die Gartenlaube* 1892 ; 48 : 795
 - 9) Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84(24) : 9265-9
 - 10) Jakab GJ. Modulation of pulmonary defense mechanisms against viral and bacterial infections by acute exposures to nitrogen dioxide, Res Rep No 20, Health Effects Institute, 215 First Street, Cambridge, MA 02142 1988
 - 11) Johnson DA. Effects of ozone and nitrogen dioxide on human lung proteinase inhibitors. Res Rep No 24 Health Effects Institute, 215 First Street, Cambridge, MA 02142 1987
 - 12) Lloyd OL, Smith G, Lloyd MM, Holland Y, Gailey F. Raised mortality from lung cancer and high sex ratios of birth associated with industrial pollution. *Br J Ind Med* 1985 ; 42 : 475-480
 - 13) Kamp DW, Dunne M, Weitzman SA, Dunn MM. The interaction of asbestos and neutrophils injures cultured human pulmonary epithelial cells : Role of hydrogen peroxide. *J Lab Clin Med* 1989 ; 114 : 604-612
 - 14) Kerr JA, Calvert JG, Demerjian KL. Free radical reactions in the production of photochemical smog. In Pryor WA(ed.) *Free Radicals in Biology*, pp 159-179. London and New York : Academic Press 1976
 - 15) Korkina LG, Durnev AD, Suslova TB, Cheremisina ZP, Dauge-Dauge NO, Afanas'ev IB. Oxygen radical-mediated mutagenic effect of asbestos on human lymphocytes : suppression by oxygen radical scavengers. *Mutat-Res* 1992 ; 265(2) : 245-53
 - 16) Kotin P. The role of atmospheric pollution in the pathogenesis of pulmonary cancer : a review. *Cancer Research* 1956 ; 16 : 375-394
 - 17) Kulle TJ, Clements ML. Susceptibility to virus infection with exposure to nitrogen dioxide. Res Rep No 15, Health Effects Institute, 215 First Street, Cambridge, MA 0242 1987
 - 18) Kuroki T, Matsushima T. Performance of short-term tests for detection of human carcinogens. *Mutagenesis* 1987 ; 2(1) : 33-7
 - 19) Mercer RR, Crapo JD. Anatomical modeling of microdosimetry of inhaled particles and gases in the lung. Crapo JD, Smolko ED, Miller FJ, Graham JA

- and Hayes AW(eds), 'Extrapolation of dosimetric relationships for inhaled particles and gases. pp 69-78 New York : Academic Press 1989
- 20) Mitchell CE. Damage and repair of mouse lung DNA induced by 1-nitropyrene. *Toxicol Lett* 1988 ; 42 : 115-119
- 21) Mohesenin V, Gee BL. Oxidation of α 1-protease inhibitor : role of lipid peroxidation products. *J Appl Physiol* 1989 ; 65 : 2211-2215
- 22) Nakazono K, Watanabe N, Matsuno K, Sasaki J, Sato T, Inoue M. Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88(22) : 10045-8
- 23) Paek D, Greaves IA. Workload and airway dose. *American College of Occupational Medicine* 1989 May Boston, Massachusetts
- 24) Paek D, McCool FD. Breathing patterns during varied activities. 1992 *Journal of Applied Physiology* 1992(in print)
- 25) Paek D, Blanchard J. A simulation study of the effects of variability in breathing pattern on particle deposition. *Book of Abstracts* 262 p, 23rd International Congress on Occupational Health, 1990 Montreal, Canada
- 26) Peiser GD, Yang SF. Chlorophyll destruction in the presence of bisulfite and linolenic acid hydroperoxide. *Phytochemistry* 1978 ; 17 : 79-84
- 27) Peters RE, Mudd JB. Inhibition by ozone of the acylation of glycerol 3-phosphate in mitochondria and microsomes from rat lung. *Arch Biochem Biophys* 1982 ; 216 : 34-41
- 28) Ross MM, Chedekel MR, Risby TH, Sestz SS, Yasbin RE. Electron paramagnetic resonance spectrometry of diesel particulate matter. *Environ Int* 1982 ; 7 : 325-329
- 29) Schlipkoter HW, Brackhause A, Einbrodt H et al. Zur Frage der krebserzeugenden Wirkung von Dieselmotorabgasen Gutachten der Arbeitsgruppe 'Immissionswirkung aufden Menschen', im Auftrag des Ministeriums fur Umwelt, Raumordnung and Landwirtschaft des Landes Nordrhein-Westfalen 1987
- 30) Southorn PA, Powis G. Free radicals in medicine, II Involvement in human disease. *Mayo Clin Proc* 1988 ; 63 : 390-408
- 31) Tanswell AK. Detection of paracrine factors in oxidant lung injury. *Res Rep No 22, Health Effects Institute, 215 First Street, Cambridge, MA 02142* 1989
- 32) Weitzman SA, Graceffa P. Asbestos catalyzes hydroxyl and superoxide radical generation from hydrogen peroxide. *Arch Biochem Biophys* 1984 ; 228 : 373-376
- 33) Woods AF. The destruction of chloro-

phyll by oxidizing enzymes. Centralblatt Bakt, Paras Infekt 1899 ; 22 : 745-754